

THESIS

MUNICH

1966

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE POSTOPERATIVE
WUNDHEILUNG

Horst Schröder

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof.Dr.Dr.h.c.R.Zenker

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE POSTOPERATIVE
WUNDHEILUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
HORST SCHRÖDER
aus Straubing

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof.Dr.R.ZENKER
Dekan: Prof.Dr.M.KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.1966

I n h a l t

- I Einleitung und Untersuchungsplan
 - II Versuchsanordnung und Methodik
 - A) Allgemeine Hinweise zum methodischen Vorgehen
 - B) Untersuchungsmethoden:
 - 1) Bestimmung der Reissfestigkeit in vitro
 - 2) Bestimmung der Reissfestigkeit in vivo durch intraabdominelle Druckerhöhung, modifiziert nach M.W. Koback.
 - 3) Bestimmung der Reissfestigkeit in vivo durch Distraction der Wundränder.
 - a) Zugvorrichtung
 - b) Distaktionszange
 - C) Tiermaterial und Ernährung, Wartung Operationsmethodik
 - D) Histologie
 - E) Verabreichte Pharmaka
 - F) Radiologie
 - G) Dokumentation
 - H) Letalität
 - III A) Störung der Fibrinbildung
 - 1) Heparin: Literatur, Versuchsanordnung, Ergebnisse, Diskussion
 - 2) Streptokinase: Literatur, Versuchsanordnung, Ergebnisse, Diskussion
 - B) Mechanische und parenterale hepatocelluläre Schädigung
 - 1) CCl₄-Intoxikation: Literatur, Versuchsanordnung, Ergebnisse, Diskussion
 - 2) Verschlussikterus nach Choledochusligatur
Literatur, Versuchsanordnung, Ergebnisse, Diskussion
 - C) Röntgenstrahlen Literatur, Versuchsanordnung, Ergebnisse, Diskussion
- IV Zusammenfassung
- V Literatur

I. Einleitung und Untersuchungsplan

Die geweblichen Vorgänge bei der Wundheilung sind für die Chirurgie bedeutungsvoll. Bereits in der Antike beschreibt Hippokrates sowohl Heilung von Wunden ohne Eiterung als auch Heilung mit Eiterung unter Neubildung von "Fleisch". Galen unterscheidet Wunden mit und ohne Substanzverlust; er schreibt: "Einfache Gewebszerstörungen heilen durch Verklebung allein. Bei Wunden mit Substanzverlust muß Nährmaterial zugeführt werden. Wird der Substanzverlust durch Fleisch ausgefüllt, so bildet sich die Narbe". Die Auffassung von der Wundheilung ("prima et secunda intentio") hat bis heute Gültigkeit. Nach Jean Louis Petit (1774) erfolgt die Wundheilung entweder durch einfache Vereinigung der Wundränder ohne Narbenbildung, oder sie durchläuft verschiedene Stadien. Als wesentliches Element der regenerativen Vorgänge wird von nahezu allen älteren Autoren der Eiter angesehen, welcher als ernährender Saft "gutes Fleisch" liefert, um den Substanzverlust zu decken. Bei John Hunter (1794) findet sich erstmals die Beobachtung, daß eine Granulation auch ohne Eiter auftreten kann. Eine entscheidende Wende in der Auffassung über die Heilungsvorgänge wird durch die Zellulärtheorie von Schwann herbeigeführt. Die Lehre vom "extrazellulären Zytoblastom" besagt, dass alle Gewebe aus Zellen entstehen, welche aus formlosem geronnenem Bildungsmaterial hervorgehen. Nach Virchow entstehen die Zellen für die Wundheilung aus dem Bindegewebe und

leiten sich nicht vom Fibrin oder von der Lymphe ab. Seit Lister weiß man, daß die Bildung von Granulationsgewebe nicht notwendigerweise mit Eiterung verbunden ist. P. Marchand betont in seiner klassischen Monographie 1901, dass bei jeder Wundheilung die bindegewebigen Vorgänge im Vordergrund stehen. Später erst träten organeigene Besonderheiten hinzu. Im letzten Jahrzehnt wurden durch Einbeziehung neuer physiko-chemischer und biochemischer Untersuchungsmethoden, wie Autoradiographie, Elektronenmikroskopie u.a. weitere wichtige Aufschlüsse über den Ersatz des durch die Wundsetzung zugrundegegangenen Gewebes gewonnen. Jede Wundheilung kann in mehrere Phasen eingeteilt werden:

1. Exsudativ-nekrotische Phase mit Fibrinschorfbildung.
2. Proliferative Phase.
3. Regenerationsphase mit Faserbildung.

Biochemisch kommt es in der ersten Phase zu Grundsubstanzentmischung, Faserzerfall, Leukozytose, extrazellulärer Fermentaktivierung und Fibrinabscheidung. Die 2. Phase ist gekennzeichnet durch Fibroblastenvermehrung und intrazelluläre Bildung von Mucopolysacchariden und Kollagenvorstufen. In der Regenerationsphase erfolgt dann der extrazelluläre Aufbau von intra- und extrazellulär gebildeten Prokollagenen zu Fibrillen und kollagenen Fasern. Histochemische Untersuchungen am Granulationsgewebe haben ergeben, daß die Grundsubstanzbildung vom 3. Tag ab und die Faserbildung etwa vom 4. Tag

ab beginnt (G. Gries, J. Lindner, J.G. French und E.P. Benditt). Die Bildung der Grundsubstanz geht der Faserbildung zunächst voraus.

J. Lindner hat den zeitlichen Ablauf der wesentlichen Phasen der Wundheilung schematisch dargestellt:

- | | |
|--------------|--|
| 1.- 2. Std. | Blutung und Exsudation: Wundsekret.
Gewebschwellung, Azidose |
| 2.- 4. Std. | Grundsubstanzentmischung und -auflösung, Faserzerfall. Extracelluläre
Fermentaktivierungen |
| 4.- 6. Std. | Hyperämie, Fibrinabscheidung, Leukocy-
tosebeginn und -verstärkung |
| 6.- 8. Std. | Zell- und weiterer Gewebszerfall |
| 8.-16. Std. | Zellaktivierung (Fermente). Pino-
und Phagocytose |
| 16.-32. Std. | Zellproliferationen. Zellmodulationen |
| 32.-72. Std. | Fibroblastenvermehrung (RNS- und
DNS-Anstieg). Kapillarisierung |
| 3.- 1. Tag | Histochemische Grundsubstanzbildung.
Autoradiographische S ³⁵ -Aufnahme |
| 4. Tag | Histologisch-histochemische Faserbil-
dung. Beginn der Wundelastizität |
| 4.- 5. Tag | Chemische Grundsubstanzbildung (Anstieg
der Bausteine). Sulfateinbau-Steigerung |
| 5.- 6. Tag | Chemische Kollagenbildung |
| 6.-10. Tag | Kollagenfaserquellung, -reifung = Wund-
kontraktions-Maximum. Höhepunkt der
Wundgranulationsgewebsbildung und Epi-
thelisierung |
| 11.-14. Tag | Abnahme der Stoffwechsel- und Neubil-
dungsvorgänge |
| 15.-21. Tag | Zellabnahme. Narbe bzw. Wiederherstel-
lung. |

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen haben eine Beeinflussung der postoperativen physiologischen Wundheilung angestrebt. Ausser Ernährungs- und Eiweissstoffwechselstörungen wurden hormonelle Einflüsse, Antihistaminika, Neuro- und Ganglioplegica, Steroide, Antibiotica, fibrinolytisch wirksame und gerinnungshemmende Substanzen u.a. bezüglich ihres Einflusses auf die Wundheilung untersucht.

Diese und ähnliche Literaturmitteilungen sind aber nur bedingt für den klinischen Ablauf einer Wundheilung verwertbar, da sich die Ergebnisse häufig auf in-vitro Versuche beziehen, nicht selten nur einzelne Phasen betreffen oder zeitlich begrenzte Aufschlüsse vermitteln. Dies gab Veranlassung, einige beim Zustandekommen von postoperativen Wundheilungsstörungen für die Chirurgie bedeutsame Faktoren experimentell zu überprüfen. Neben einer etwaigen Beeinflussung der postoperativen Wundheilung durch Fibrinstoffwechselstörungen sollten nach parenteraler und mechanischer hepatocellulärer Schädigung sowie nach Röntgenbestrahlung Untersuchungen über etwaige Veränderungen des Heilablaufs erfolgen. Diese Untersuchungen sollten sich nicht auf Einzelbeobachtungen beschränken, sondern den für den Heilablauf wesentlichen Zeitraum einschliesslich der Regenerationsphase umfassen.

II. Versuchsanordnung und Methodik

A) Hinweise zum methodischen Vorgehen:

Klinische Beobachtungen und morphologische Untersuchungen sind allein nicht ausreichend um etwaige Veränderungen im postoperativen Heilverlauf zu objektivieren. Exakte Aussagen lassen sich nur machen, wenn organische und funktionelle Momente gleichzeitig erfasst werden.

Diesen Anforderungen entsprechen Reissfestigkeitsbestimmungen, die eine sichere Methode zur Prüfung des Regenerationsablaufs einer Wunde darstellen (G. Hegemann, E.L. Howes, I.E. Dunphy, M.W. Koback, P. Sandblom, u.a.). Die Richtigkeit und Konstanz der ermittelten Reisswerte ist von verschiedenen Faktoren abhängig:

- 1) Messtechnische Fehler müssen soweit möglich ausgeschaltet werden.
- 2) Auf Grund der biologischen Streubreite muss das Untersuchungsmaterial entsprechend gross sein.
- 3) Regelmässige, möglichst kurze Zeitabstände sollten bei der Messung der postoperativen Wundfestigkeit eingehalten werden.

B) Untersuchungsmethoden:

Die beste Methodik zur Prüfung der Reissfestigkeit von Bauchdecken nach Laparatomie wurde in Vorversuchen ermittelt:

- 1) Prüfung der Reissfestigkeit von Wunden in-vitro, an excidierten Bauchdeckenausschnitten.

Reissfestigkeitsbestimmungen lassen sich nach Excision der Operationswunde an Sehnen, Knochen, Fascien, Bauchdecken, Nerven u.a. gut durchführen, da an den Gewebstücken ein gleichmässiger Zug in einer Richtung ausgeübt werden kann.

Wir haben das Wundgebiet laparatomierter Ratten in einer Fläche von 4 1/2 cm (Länge des Laparatomieschnittes) x 4 cm ausgeschnitten und parallel zur gesamten Wundlinie zwischen zwei Stahlklemmbacken eingespannt. Eine Klemme blieb fixiert. Von der zweiten Klemme wurde ein 40 cm langer Stahldraht über eine Rolle geleitet und mit einer Wägevorrückung verbunden. Das System befand sich in vertikaler Aufhängung in einem Glasbehälter, der mit 0,9 %iger Kochsalzlösung gefüllt war, um einer Austrocknung des Gewebes vorzubeugen.

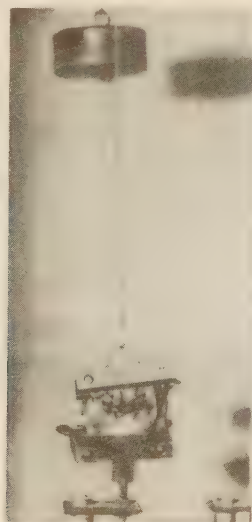


Abb. 1 Bestimmung der Reissfestigkeit in vitro an excidierten Bauchdeckenausschnitten.

Am 2., 4., 6., 8. und 10. postoperativen Tag wurden Reißfestigkeitsprüfungen an 15 Tieren vorgenommen.

2.Tg.p.o.	4.Tg.p.o.	6.Tg.p.o.	8.Tg.p.o.	10.Tg.p.o.
250 g	1200 g	2000 g	3000 g	4000 g
500 g	900 g	2500 g	3500 g	4500 g
550 g	1800 g	2000 g	2500 g	4000 g
<u>Mittelwerte:</u>				
433 g	1300 g	2167 g	3000 g	4167 g

Abb. 2 Ergebnisse der Reißfestigkeitsbestimmungen im in-vitro versuch.

Bei dieser Versuchsanordnung wirkt die ausübende Kraft entlang der ganzen Wunde. Alle Punkte der Wundränder werden gleichzeitig auseinandergezogen. Diese Technik wird aber den klinischen Verhältnissen insofern nicht gerecht, als bei postoperativen Wundheilungsstörungen und Dehiszenzen die Wundränder zunächst an der schwächsten Stelle auseinandergedrängt werden. In vivo können daher weit geringere Kräfte eine Wunde zur Dehiszenz bringen als in der mitgeteilten Versuchsanordnung. Ferner blieb die Handhabung beim Einspannen des Gewebsstückes in die Stahlbacken infolge der geringen Wundfestigkeit in den ersten postoperativen Tagen problematisch.

Dem physiologischen Geschehen näher, kommt die folgende Methodik:

- 2) Prüfung der Reissfestigkeit in vivo durch Sprengung der Laparatomiewunde mittels intraabdomineller Druckerhöhung, modifiziert nach M.W. Koback.

In dieser Versuchsanordnung wurde nach der Standardlaparatomie, beginnend mit dem 2. postoperativen Tag, durch eine paramediane Inzision, 1 cm seitlich dem distalen Ende der Laparatomiewunde, ein Kondom in den Bauchraum des Versuchstieres eingebracht. Das Kondom war über das Ende eines Gummikatheters gezogen. Die Inzision wurde nach Einlegen des Kondoms durch eine Tabaksbeutelnaht um den Katheter wieder verschlossen. Der T-förmige Katheter stand mit einem Gummiballon und mit einem Manometer in Verbindung. Durch Komprimierung des Gummiballons wurde der intraabdominelle Druck erhöht. Die Druckveränderungen waren am Manometer abzulesen und konnten kymographisch registriert werden.

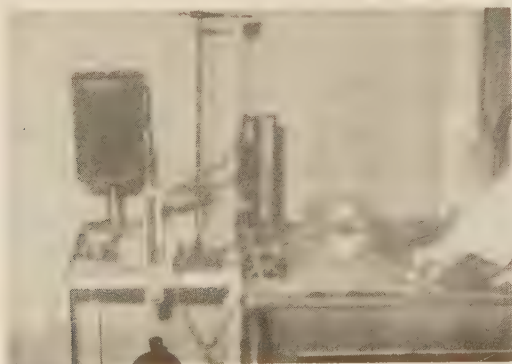


Abb. 3 Bestimmung der Reissfestigkeit in vivo, modifiziert nach M.W. Koback.

2.Tg.p.o.	4.Tg.p.o.	6.Tg.p.o.	8.Tg.p.o.
55 mm Hg	130 mm Hg	170 mm Hg	215 mm Hg
60 mm Hg	90 mm Hg	210 mm Hg	210 mm Hg
50 mm Hg	140 mm Hg	190 mm Hg	250 mm Hg
<u>Mittelwerte:</u>			
55 mm Hg	120 mm Hg	190 mm Hg	225 mm Hg

Abb. 4 Ergebnisse aus der Ballonmethode

Durch Druckerhöhung im Abdomen entsteht eine Tangentialkraft an der Oberseite des Bauchraumes, welche die Wundränder auseinanderzieht. Infolge der Tonnenform des Versuchstieres ist die Tangentialkraft am Scheitelpunkt des aufgeblasenen Bauches am grössten, d.h. die Wunde öffnet sich an dieser Stelle (wie auch im Experiment zu beobachten war). Bedingt durch die Dicke der Bauchdecke (ca. 0,6 cm bei der Ratte) nimmt die Tangentialkraft von innen nach aussen ab, d.h. an Bauchfell und Muskulatur ist eine stärkere Kraft wirksam als an der Bauchhaut. Die Folge davon ist, dass sich die Gewebsschichten nicht gleichzeitig, sondern nacheinander öffnen. In unseren Versuchen wurde meist bei noch verschlossenen oberflächlichen Bauchwandschichten ein Druckabfall am Manometer registriert; die tiefen Gewebsschichten waren bereits gerissen, der Ballon hatte sich ausgedehnt. Obwohl aus der Klinik bekannt ist, dass eine partielle Dehiscenz in einer Gewebsetage möglich ist, während

darüber- oder darunterliegende Partien bestehen bleiben (W. Block), so ist für eine experimentelle Wundfestigkeitsprüfung eine in allen Bauchwandschichten gleichstark wirkende Kraft günstiger.

3) Bestimmung der Reissfestigkeit in vivo durch Distraction der Wundränder.

Eine weitere Versuchsanordnung wurde nach dem Distractionsprinzip gewählt. Am narkotisierten Versuchstier führten wir unter sorgfältiger Beibehaltung einer konstanten Stichtechnik beiderseits der Wunde je einen durchgreifenden Supramidfaden unter Verwendung einer Schablone ein (1/2 cm lateral des Wundkanals, in Höhe der 2.-4. Naht). Ein Supramidfaden wurde fixiert, der andere über eine Rolle geleitet, mit einem Wägeteller verbunden, und bis zum Reißen der Wunde zunehmend belastet. Als komplette Dehiszenz galt die Eröffnung aller Bauchwandschichten.

Ähnliche Wundfestigkeitsprüfungen durch Distraction der Wundränder gehen auf C.W. Findlay und E.L. Howes zurück. Das Prinzip dieser Methode wurde wiederholt aufgegriffen und im Experiment entsprechend modifiziert (E.M. Alrich und E.P. Lehmann, P. Sandblom, R.E. Russel und P.S. Billingham, G. Bobford).

Zur Verbesserung unserer Distraktionsmethode verwendeten wir schliesslich eine Distraktionszange, bei der die Wundränder mittels durchgreifender Supramidnaht an die unten aufgerauhten Zangenschenkel angeheftet wurden. Die distrahierende Kraft war an einem Manometer ablesbar.



Abb. 5 Bestimmung der Reissfestigkeit durch Distraction der Wundränder.



Abb. 6 Distraktionszange

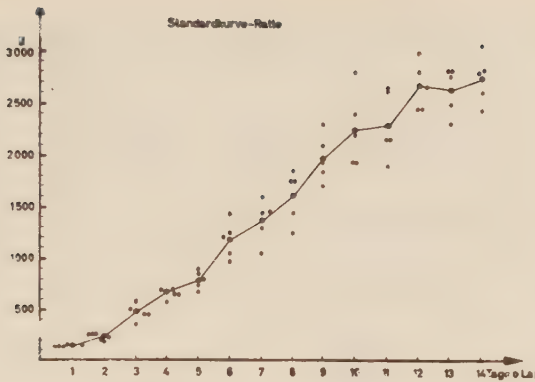


Abb. 7 Distraktionsverfahren.
Ergebnisse der Reißfestigkeitsbestimmungen.

Nach diesen Vorversuchen wurden Ergebnisse aus dem Distraktionsversuch mit denen der Ballonmethode verglichen. Wir haben die Tangentialkraft der Ballonmethode berechnet und sie mit der Zugkraft im Distraktionsverfahren in Beziehung gesetzt:

Nach $s = p \cdot \frac{a}{h} \left(\frac{kp}{cm^2} \right)$ lässt sich die Tangentialkraft s ausgedrückt in $\frac{kp}{cm^2}$ bestimmen.

a = Radius des Hohlkörpers = 3 cm

h = Dicke der Wandschicht = 0,6 cm

p = gemessener Druck ausgedrückt in $\frac{kp}{cm^2}$ und errechnet sich durch $\frac{1033}{760} \cdot m$

m = gemessener Druck ausgedrückt in mm Hg.

$$760 \text{ mm Hg} = 1 \text{ Atm.} = 1,033 \text{ kp/cm}^2 = 1033 \text{ p/cm}^2$$

Vergleich

<u>Ballon</u>	<u>Distraktion</u>
2. p.o. Tag: $m = 50 \text{ mm Hg}$ $s = \frac{1033}{760} \cdot 50 \cdot \frac{3}{0,6} = 340 \left(\frac{p}{\text{cm}^2} \right)$	250 - 300 p
4. p.o. Tag: $m = 120 \text{ mm Hg}$ $s = 816 \left(\frac{p}{\text{cm}^2} \right)$	750 p
6. p.o. Tag: $m = 190 \text{ mm Hg}$ $s = 1292 \left(\frac{p}{\text{cm}^2} \right)$	1200 - 1250 p
8. p.o. Tag: $m = 220 \text{ mm Hg}$ $s = 1496 \left(\frac{p}{\text{cm}^2} \right)$	1600 p

Diese Gegenüberstellung zeigt, dass die Tangentialkraft bei intraabdomineller Druckerhöhung etwa der Zugkraft im Distraktionsverfahren entspricht.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass dieser Vergleich nur theoretische Bedeutung hat. Erstens sind Tangentialkraft und Zugkraft im Versuch verschieden definiert; einmal mit p, einmal mit p/cm^2 . Zweitens gilt die Umrechnungsformel nur für zylindrische Gebilde. Der Bauchraum eines Tieres lässt sich jedoch trigonometrisch nicht erfassen. Die Übereinstimmung der ermittelten Reissfestigkeit in beiden Versuchen lässt aber den Schluss zu, dass die Zugkraft im Distraktionsverfahren der natürlichen Form der Wundbelastung, wie sie in der Ballonmethode zum Ausdruck kommt, weitgehend entspricht. Bei grösseren Serienuntersuchungen

ist auf Grund unserer Prüfung das Distraktionsverfahren, der in den Anfangs- und Endwerten ungenaueren Ballonmethode überlegen.

C) Operationsmethodik, Tiermaterial, Ernährung und Wartung:

Unser Versuchsmaterial umfasste 600 männliche, in Inzucht gezogene, 4-6 Monate alte Sprague-Dawley Albinoratten von 250-300 g Gewicht. Ratten unter ca. 250 g Gewicht zeigen nach H. Fenton und G. West keine konstanten Reisswerte. Nach Enthaarung der Bauchdecke wurden die Tiere nar-
kotisiert. Das Operationsfeld wurde gereinigt und mit Sepsotinktur vorbereitet. Die Laparatomie erfolgte durch einen 4,5 cm langen Medianschnitt, am Brustbeinfortsatz be-
ginnend. Wir verschlossen die Wunde mit 5 Einzelsupramid-
knopfnähten. Um gleichartige Laparatomiewunden zu erhalten verwendeten wir eine Schablone von 4,5 cm Länge. Die la-
paratomierten Ratten wurden in Zweierkäfigen unter
ständig gleichbleibenden Bedingungen hinsichtlich Er-
nährung und Wartung gehalten. Die Ernährung der Tiere erfolgte durch das Standardfutter der Fa. Latz, Euskirchen und Leitungswasser.

Standardfutter Fa. Latz, Euskirchen. Analyse.

Stickstofffreie Extrakte	67,27 %
Asche	4,61 %
Rohfaser	2,8 %
Fett	4,13 %
Rohprotein	21,19 %

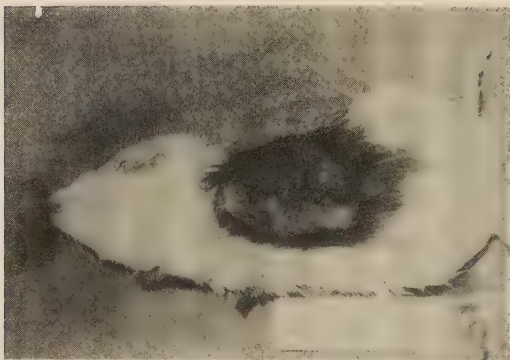
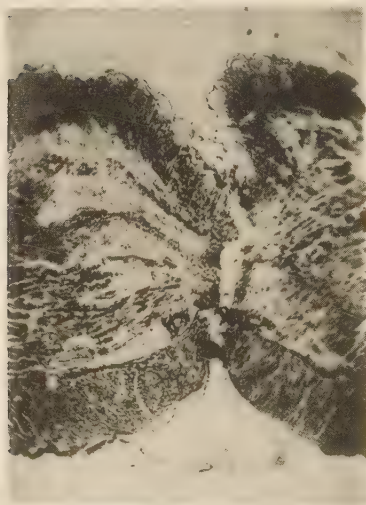


Abb. 8 Standardlaparatomiewunde



Epidermis

Corium

Paniculus carnosus

Subcutis

Muskulatur

Peritoneum pariet.

Abb. 9 Schnitt durch die Bauchdecken.

D) Histologie:

Zur Gewinnung der histologischen Präparate wurde aus sämtlichen Versuchsgruppen mit der Reissfestigkeitsbestimmung je ein gleichartig behandeltes Tier mit Äther getötet, die Laparatomiewunde in toto excidiert und in einer 5 %-igen Formalinlösung aufbewahrt. Nach Anfertigung von Stufenschnitten erfolgte die Färbung nach H.E., Azan, und van Gieson.

E) Verabreichte Pharmaka:

Liquemin/Roche = 25.000 IE Heparin

Streptokinase/Behringwerke = 250.000 Christensen E.

Nahtmaterial Supramid "Ethicon"

Äther pro Narcosi/Hoechst

F) Radiologie:

Es erfolgte eine Dermopanbestrahlung mit Kleinfeldtubus.

Isodosenkurve im Gewebe s. Abb. 10

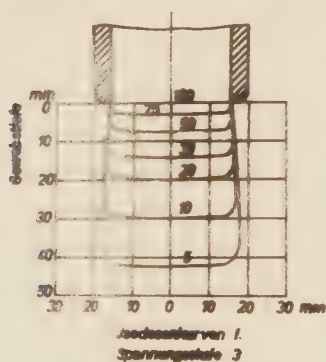


Abb. 10 Isodosenkurve

G) Dokumentation:

Schwarzweissaufnahmen und Histologie: Zeissphotomikroskop, Filme Perutz.

H) Letalität:

Insgesamt 600 Ratten wurden zu den Versuchen verwendet. Etwa 10 % der Tiere konnten nicht verwertet werden.

Letalitätsursachen in absteigender Folge:

CCl_4 -Intoxikation (hier ca. 30 % Letalitätsquote)

Narkosezwischenfälle

Generalisierte Infektion.

A) Störung der Fibrinbildung.

In den ersten postoperativen Tagen ist für die Wundheilung die Fibrinbildung von besonderer Bedeutung. Durch sie werden Gewebsdefekte ausgefüllt, die Wundränder verkleben und der sog. "Fibrinfilz" schafft die Voraussetzung für spätere proliferative und regenerative Vorgänge. Die Fibrinausfällung ist wesentlich von der Gerinnungsfähigkeit des Blutes und von der Fibrinolyse abhängig. Bereits physiologisch kommt es postoperativ zu Veränderungen im Fibrinstoffwechsel. Die postoperative Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes infolge neurogener Einwirkungen, erhöhter Sekretionsaktivität der Nebennieren, Freisetzung grosser Mengen Thromboplastin aus dem geschädigten Gewebe, und Erhöhung der Fibrinogenkonzentration ist bekannt (H. Selye). Gleichzeitig wird jedoch die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch proteolytische Fermente herabgesetzt, die bei jeder mechanischen Zerstörung von Gewebe frei werden. Die proteolytischen Fermente führen durch Veränderung der Bluteiweisse zu einer Steigerung der Fibrinolyse (H. Benzer et al.). Eine Störung der Fibrinbildung durch lokale oder allgemeine Faktoren kann daher zu einem pathologischen Verlauf der Wundheilung führen (T. Astrup). Bei unseren Versuchen interessierte besonders eine etwaige Beeinflussung der postoperativen Wundheilung durch Fibrinstoffwechselstörungen. Wir injizierten deshalb Heparin (Liquemin/Roche) in das Wundgebiet laparatomierter Ratten. In einer weiteren Versuchsreihe verabreichten wir den Tieren

einen Aktivator körpereigener Fibrinolysine (Streptokinase/Behringwerke).

1) H e p a r i n

Heparin ist ein physiologischer Hemmstoff der Gerinnung. Es wird in der Leber gebildet und beeinflusst die Thrombinbildung. Das Thrombin verliert durch Heparin seine enzymatische Aktivität. Die Gerinnungshemmung durch Heparin kann als Thrombinhemmstoffreaktion bezeichnet werden (P. Karlson). Heparin bildet mit Thrombin eine Additionsverbindung und hemmt dieses damit irreversibel. Weiterhin wird durch Heparin die visköse Metamorphose der Thrombozyten herabgesetzt (P. Matis et al.). Die Wirkung des Heparins auf die Fibrinolyse wird in der Literatur nicht einheitlich angegeben. Nach neueren Untersuchungen kann Heparin in kleinen Dosen Blutgerinnsel zur Auflösung bringen. In hohen Dosen hat es dagegen eine antifibrinolytische Wirkung (Y. Kontinnen).

Auf Grund des durch Heparin gestörten Fibrinstoffwechsels kommt es im Gefäßsystem zu einer Permeabilitätssteigerung, die sich in einer vermehrten Exsudation äussert und zu einer Störung der Granulationsgewebsbildung führen kann (P. Matis et al.). Auch das Wachstum einer Gewebekultur kann mit Heparin unterbunden werden (A. Fischer). Heparin ist ferner ein Mitosehemmstoff (E. Heilbrunn und P. Wilson). Nach neueren Untersuchungen soll durch Heparin die Bildung kollagener Fasern herabgesetzt werden (D. Ohlwiller et al.). Bei intravenöser Heparinisierung konnte eine Beeinflussung der postoperativen Wundheilung nicht beobachtet werden (P. Sandblom, R.M. Bendix et al.). Dagegen beobachtete

G. Kuhlitz im Tierversuch nach lokalen Heparinungen eine Häufung von Wundrupturen um den 4. postoperativen Tag. Diese Mitteilungen betreffen jedoch nur einen zeitlich begrenzten Abschnitt der postoperativen Wundheilung. Dagegen fanden sich in der Literatur keine Hinweise über Untersuchungen, die unter laufender lokaler Verabreichung von Heparin morphologische und funktionelle Momente der Wundheilung nach Laparatomie über einen längeren postoperativen Zeitraum gleichzeitig berücksichtigen.

Versuchsanordnung und Ergebnisse: Zur Verwendung kamen 100 männliche in Inzucht gezogene Sprague-Dawley-Albinoratten von ca. 300 g Lebendgewicht. Die Tiere wurden in 2 Gruppen eingeteilt.

1. Gruppe: 50 Tiere wurden in der üblichen Weise laparotomiert, die Wunde mit 5 Supramideinzelknopfnähten wieder primär verschlossen. Beginnend mit dem Operationstag wurde den Tieren täglich 1 ccm Liquemin lokal in der Wundgebiet injiziert, entsprechend 5000 IE Heparin.
2. Gruppe: Weitere 50 Tiere wurden als Kontrollgruppe verwendet. Diese Tiere bekamen täglich 1 ccm 0,9 %ige Kochsalzlösung in das Wundgebiet injiziert. Ab 1. postoperativen Tag erfolgten Reißfestigkeitsbestimmungen.

Bei den Tieren der ersten Gruppe kam es im Verlauf von 24 Stunden nach der Injektion zu starken Blutungen im Wundbereich, mit ausgedehnten subcutanen und intramuskulären Hämatomen. 5 Tiere gingen innerhalb der ersten Tage zugrunde, und zeigten bei der Sektion keine Fibrinbildung und Verklebung im Wundspalt. In allen Bauchwandschichten und in der Bauchhöhle waren erhebliche Blutungen nachweisbar. Die Befunde waren makroskopisch so eindrucksvoll, dass sich histologische Untersuchungen erübrigten. Bei der Bestimmung der Reissfestigkeit zeigte sich, dass die Wunden der Tiere der Gruppe 1 in den beiden ersten postoperativen Tagen nach Entfernen der Supramidnähte spontan aufgingen. Das Bauchfell der mit Heparin behandelten Ratten war spiegelnd und glatt. Ab 3. postoperativen Tag war bei 2 Tieren eine geringe Wundbelastung möglich. Vom 4. bis zum 6. Tag stiegen die Reisswerte nur mässig an. In den weiteren postoperativen Tagen zeigte sich jedoch eine erhebliche, kontinuierlich ansteigende Verbesserung der Wundfestigkeit. Am 10. postoperativen Tag war nur mehr eine geringfügige Abweichung der Reisswerte im Vergleich zu den Kontrollen festzustellen. Die fortgeführten Injektionen von Heparin führten zu diesem Zeitpunkt nicht mehr zu einer feststellbaren Störung der Wundheilung. Die Hämatome der Bauchdecke, die sich bei manchen Tieren auf das ganze Abdomen- und Thoraxgebiet ausgedehnt hatten, bewirkten in der reparativen Wundheilungsphase keine Verschlechterung der Reissfestigkeit.

Alle Kontrolltiere zeigten eine glatte Wundheilung ohne

besondere Veränderungen im Wundgebiet.

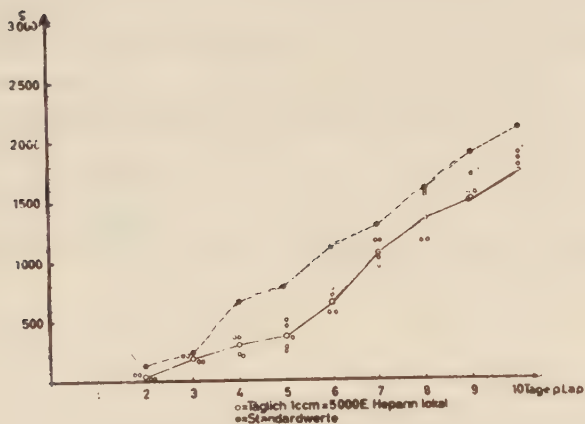


Abb. 11 Graphische Darstellung der Reisswerte nach lokaler Verabreichung von Heparin.
 ○ = Heparintiere
 ● = Kontrollgruppe

Diskussion: Die mangelhafte Fibrinbildung im Wundrandbereich, das Fehlen der Verklebungen, die Ausbildung grosser flächenhafter Hämatome in allen Bauchwand-schichten und die Blutungen in die Bauchhöhle lassen die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins erkennen. Derartige peritoneale und retroperitoneale Blutungen in Bauchwand und Extremitätenmuskulatur nach Verabreichung von Heparin und Heparinoiden, wurden auch in der Klinik beobachtet (G. Schlag).

In Übereinstimmung mit diesen makroskopischen Befunden stuent die in den ersten postoperativen Tagen etwa um die Hälfte herabgesetzte Reissfestigkeit der Bauchdeckenwunden. Unsere Versuche zeigten somit, dass durch lokale Verabreichung von Heparin die exsudative Phase der postoperativen Wundheilung verlängert werden kann. Die noch am 4. bis 6. postoperativen Tag im Diagramm nachweisbare Verschlechterung der Reisswerte deutet auch auf eine Beeinträchtigung der proliferativen Phase hin. In der regenerativen Phase der Wundheilung näherten sich die Reisswerte wieder der Norm.

2) S t r e p t o k i n a s e

Bekanntlich kann die Fibrinausfällung durch die Aktivität von Fibrinolysinen beeinflusst werden (R.L. Christensen und Mc Carthy, Th. Halse, S. Hudemann, T. Astrup, R. Rosemann). Die Aktivierung der Fibrinolysine bzw. ihrer Vorstufe Plasminogen erfolgt durch Fermente, die im Blutplasma (S. Müllertz), den Körperflüssigkeiten (T. Astrup) und im Gewebe nachgewiesen wurden (J.H. Lewis und I.H. Ferguson). Dem Aktivatorsystem gegenüber steht eine Gruppe von Inhibitoren, die (meist als Antiplasmin) das Fibrinolysin Plasmin nicht wirksam werden lassen. Mit Streptokinase ist das körpereigene Inhibitorsystem zu durchbrechen, und eine erhöhte fibrinolytische Aktivität auszulösen. Fibrin und Fibrinogen werden fibrinolytisch durch Abspaltung von Fibrinopeptiden denaturiert (N. Heimburger). Fibrin ist der Aufspaltung stärker unterworfen als Fibrinogen, weil sich das Plasmin an der Fibrinoberfläche stärker anreichern kann. Neben Fibrin und Fibrinogen werden

auch Faktor 7, Faktor 8 und Prothrombin vom Plasmin angegriffen (A. Kline, M. Donaldson, J.F. Fletscher). Bei der Fibrinauflösung treten Spaltprodukte auf, welche der Polymerisation des Fibrins entgegenwirken und somit die Fibrinbildung hemmen.

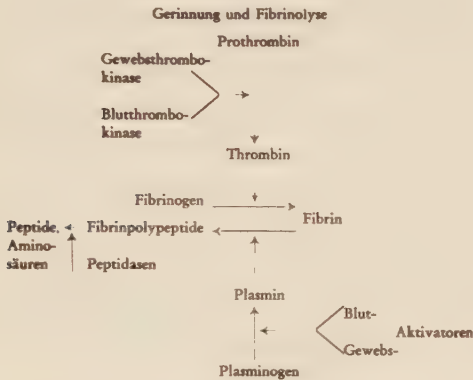


Abb. 12 Gerinnung und Fibrinolyse nach R. Gross.

Streptokinase ist das gereinigte Kulturfiltrat beta-hämolytischer Streptokokken der Gruppe C. Im Blut bildet die Streptokinase mit dem Plasminogen-Proaktivatorsystem einen Komplex, der auf die Plasminogen-Plasminreaktion einwirkt (A. Kline).

Die Stärke der Fibrinolyse hängt vom Zeitpunkt der Verabreichung der Streptokinase ab. Am wirksamsten ist das Präparat, wenn es während der Gerinnung zugegeben wird. Ist die Gerinnung bereits erfolgt, so bedarf es einer 100-1000 fach höheren Dosis und einer längeren Einwirkungszeit, um den gleichen Effekt zu erzielen (R. Gross).

G. Kuhlitz brachte Streptokinase in das Wundgebiet laparatomierter Meerschweinchen. Noch am 5. postoperativen Tag war in der Wunde kein Fibrin nachweisbar. Es kam gehäuft zu Wundrupturen zwischen 3. - 5. postoperativen Tag.

Bestimmungen der Wundfestigkeit über einen längeren postoperativen Zeitraum nach parenteraler Verabreichung von Streptokinase liegen in der Literatur nicht vor.

In unseren Versuchen sollten exsudative, proliferative und regenerative Phasen der postoperativen Wundheilung unter dem Einfluss einer gesteigerten Fibrinolyse fortlaufend kontrolliert werden.

Versuchsanordnung und Ergebnisse: 110 Sprague-Dawley-Albinoratten artgleicher Herkunft wurden in 3 Gruppen eingeteilt.

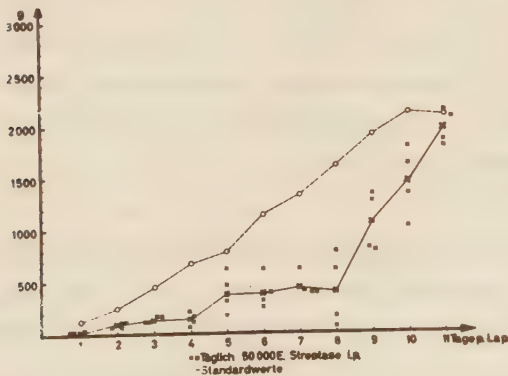
Gruppe 1: 50 Tiere wurden in der üblichen Weise laparotomiert. Beginnend mit dem Tag der Laparatomie wurden den Tieren täglich 50.000 Christensen Einheiten der gereinigten Streptokinase in 5 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung gelöst, intraperitoneal injiziert.

Gruppe 2: 50 Tiere laparotomierten wir als Kontrollgruppe. Es wurden täglich 5 ml 0,9 %ige Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert.

Gruppe 3: 10 Tiere wurden wie Gruppe 1 behandelt und dienten zur Gewinnung histologischer Präparate.

Bei den mit Streptokinase behandelten Tieren kam es zu keinen auffälligen Nebenwirkungen. Das Präparat wurde gut vertragen. Allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet. Klinisch zeigte sich eine glatte primäre Wundheilung. Makroskopisch waren grössere Blutungen im Wundbereich nicht festzustellen.

Bei der Überprüfung der Reissfestigkeit kam es in den ersten postoperativen Tagen fast immer zur spontanen Dehissenz oder zum Auseinanderweichen der Wundränder bei nur geringster Belastung. Auffällig waren die spiegelnden glatten Peritonealflächen. Zwischen 5. - 8. postoperativen Tag stiegen die Reisswerte nur wenig an. Am 8. postoperativen Tag gab es eine komplette und eine inkomplette Wundruptur. Ab 10. postoperativen Tag glichen sich die Reisswerte den Kontrollen an. Die endgültige Qualität der postoperativen Wundheilung wurde somit nicht beeinflusst.



Diskussion: Nach parenteraler Streptokinaseverabreichung zeigten unsere Versuchstiere, ähnlich wie nach örtlicher Applikation von Heparin, in den ersten postoperativen Tagen makroskopisch ein fast vollständiges Fehlen von Fibrinverklebungen. Auch histologisch bestätigte sich der Fibrinmangel. Noch am 5. postoperativen Tag waren nur schmale Fibrinstreifen im feingeweblichen Bild nachweisbar. Faserbildende Zellen waren um diese Zeit noch kaum zu beobachten. Erst um den 8. postoperativen Tag glichen sich die histologischen Befunde den Kontrollen im Hinblick auf die Qualität der Faserbildung an. Die ermittelten Reisswerte decken sich mit den histologischen Befunden. Die minimale Wundbelastbarkeit in den ersten postoperativen Tagen stieg zwischen 5. - 8. postoperativen Tag nur langsam an und erreichte um den 10. postoperativen Tag die Reissfestigkeit normal abheilender Kontrollwunden. Die Versuchsergebnisse demonstrieren, dass es postoperativ nach parenteraler Verabreichung von Streptokinase zu einer Verlängerung der exsudativen Phase und zu einem verzögerten Einsetzen der proliferativen Phase kommt. Die dadurch verspätet einsetzende Faserbildung zeigt sich in den verschlechterten Reisswerten zwischen 5. - 8. postoperativen Tag.

B) Mechanische und parenterale hepatozelluläre Schädigung.

Klinische Beobachtungen über eine auffallende Häufung von Wundrupturen bei Leberschädigung mit und ohne Ikterus (H.G. Mohmann und J. Hernández-Richter, R. Hofstätter, W. Block, S. Sokolov u.a.). veranlassten uns zur Prüfung

einer etwaigen Verschlechterung der postoperativen Wundheilung nach hepatozellulärer Schädigung des Versuchstiers. G. Kuhlitz hat in Tierversuchen nachgewiesen, dass schwere Leberparenchymschäden zu Wunddehiszenzen führen können. Der Lokalbefund war gekennzeichnet durch Fibrinmangel und fehlende Granulationsgewebsbildung. Die rupturierten Wunden sahen schlaff und torpide aus; es bestanden ausgedehnte Wundrandnekrosen; das Gewebe war widerstandslos, und riss beim Versuch der Sekundärnaht leicht ein. Die gestörte Wundheilung wurde zum Teil auf den nach hepatozellulärer Schädigung veränderten Fibrin-stoffwechsel zurückgeführt.

Schon seit längerer Zeit weiss man, dass im Blut von lebergeschädigten Versuchstieren die Fibrinolyse gesteigert ist (Th. Halse, E. Jakoby, R. Rosemann). Auch klinische Untersuchungen zeigten, dass bei chronischen Hepatitiden und bei Cirrhosen die fibrinolytische Aktivität im Blut stark erhöht ist (J.A. Scharowa). Das Freiwerden von zellständigen Proteasen, die Verminderung von Gerinnungshemmstoffen und ein Mangel an Gerinnungsfaktoren setzen die Gerinnungsbereitschaft des Blutes herab. Bereits

P. de Nicola hat im Tierexperiment nach Leberschädigung mit CCl_4 neben der Steigerung der Fibrinolyse eine Verminderung von Prothrombin, Faktor 5, Faktor 7, Faktor 10, und Fibrinogen nachgewiesen. Eine Fibrinogenopenie führt jedoch erst dann zu einer Blutung, wenn der Fibrinogenspiegel auf weniger als 20 % der Norm sinkt (R. Popper und K. Schaffner). Neben den Veränderungen im Fibrin-Fibrinolysesystem müssen nach hepatozellulärer Schädigung

aber noch andere Stoffwechselstörungen diskutiert werden. U. Matzander fand nach Fibrinimplantation bei CCl_4 geschädigten Versuchstieren im Vergleich zu Kontrolltieren lineare Verbesserungen der Wundheilung. Nach Leberparenchymschädigung kommt es zu Veränderungen im Stoffwechsel der Eiweisse, der Kohlehydrate und Fette, zu Verschiebungen im Säure-Basegleichgewicht, und im Mineral-Wasserhaushalt (G. Kuhlitz, H.G. Homann und J. Hernández-Richter). Lokal bewirken diese "Stoffwechselentgleisungen" eine verminderte Leistungsfähigkeit des Gewebes, die als "Gewebslähmung" oder Gewebsatonie beschrieben worden ist (S. Sokolov).

In unseren Versuchen sollte die postoperative Wundheilung nach gezielter parenteraler und mechanischer Leberschädigung geprüft werden. Die parenterale Leberschädigung wurde durch i.p. Applikation von Tetrachlorkohlenstoff erreicht. Im Tierversuch kommt es nach Beobachtungen von R.E. Stowell et al. schon kurze Zeit nach Verabreichung von CCl_4 zu histologischen Veränderungen in der Leber, die bei entsprechender Dosierung bis zum Zusammenbruch des Organs führen können. Ähnliche Leberschädigungen können auch durch gelben Phosphor und durch orale Athioninvergiftung erreicht werden (L. Benda et al.). Eine parenterale Intoxikation durch CCl_4 ist jedoch für eine kürzer befristete Versuchsanordnung besonders zweckmässig (N. Zöllner et al.). Um die Leber mechanisch zu schädigen, wurden zunächst in Vorversuchen bei Ratten 2/3 der Leber reseziert. Die Tiere vertrugen jedoch den Eingriff schlecht. Die Letalitätsquote betrug 50 %, wobei die Tiere nicht an der postoperativen Verblutung zugrunde gegangen waren.

um einen verschlussikterus zu bewirken, wurde daher in einer weiteren Versuchsanordnung der ductus choledochus der Versuchstiere unterbunden. De Nicola zeigte im Tierversuch, dass es bei einem mechanischen Ikterus zu einer Fibrinogenopenie und zu einer Steigerung der Fibrinolyse kommt. Bei Choledochusocclusion ohne Begleitikterus waren diese Veränderungen im Fibrinstoffwechsel nicht nachzuweisen. G. Kuhlitz beobachtete im Tierversuch nach Choledochusligatur ähnliche postoperative Wundheilungsstörungen wie nach hepatozellulärer Schädigung durch Phosphor.

1) CCl₄ - Intoxikation

150, 250-300 g schwere, männliche, in Inzucht gezogene Sprague-Dawley-Albinoratten wurden in 3 Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: 60 Ratten laparotomierten wir in üblicher Weise. Einen Tag vor der Laparatomie wurden sämtlichen Ratten 0,2 ml einer Tetrachlorkohlenstofflösung (in Paraff. liqu.) intraperitoneal verabreicht.

Gruppe 2: 50 gleichartige Tiere laparotomierten wir als Kontrollgruppe und vernähten die Bauchwunde wieder primär.

Gruppe 3: 10 Tiere wurden wie Gruppe 1 behandelt und dienten zur Gewinnung histologischer Präparate.

Die Haltung und Ernährung der Versuchstiere erfolgte nach

den oben angeführten Richtlinien.

Die Tiere der Gruppe 1 waren am Operationstag matt und apathisch. Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigte sich die Serosa dunkelfarbig und livide. Die Därme selbst waren gestaut und ödematös verändert. Die Leberoberfläche der Tiere war glänzend und leicht geschummert. Im weiteren Verlauf kam es bei fast allen Tieren zu schweren Störungen des Allgemeinbefindens, mit Pressunlust, starker Gewichtsabnahme, Durchfällen und kachektischen Zuständen. Mehrfach kam es zu spontanen Wundrupturen zwischen 4. - 10. postoperativen Tag.

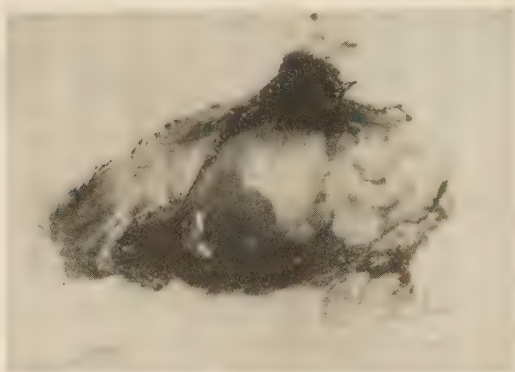


Abb. 14 Wundruptur nach Choledochusunterbindung.

Bei mehreren Tieren kam es zu Stichkanalleitungen und sekundären Heilverläufen. Diese Tiere wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Bei der Durchführung der Reissversuche fielen in den ersten postoperativen Tagen die Wundränder nach Wegnahme der Supramidfäden auseinander. Das Gewebe zeigte ein trockenes, schlaffes Aussehen mit stellenweise nekrotischen Veränderungen.

In den ersten 4 postoperativen Tagen wurden im Vergleich zu den Kontrollen erheblich erniedrigte Reisswerte gemessen. Am 5. und 6. postoperativen Tag erhöhte sich die Reissfestigkeit langsam, um bis zum 10. postoperativen Tag weiterhin nur gering anzusteigen. Die um den 10. und 11. postoperativen Tag ermittelten Reisswerte lagen noch bis 35 % unter den Standardwerten.

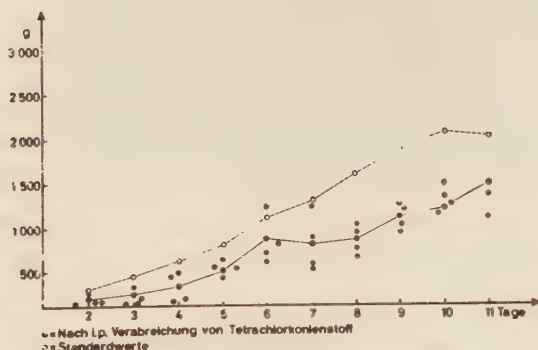


Abb. 15 Reisswerte nach parenteraler Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff.
 ○ = Standardwerte
 ● = Nach i.p. Verabreichung von Tetrachlorkohlenstoff

Diskussion: Makroskopisch zeigte sich nach CCl_4 -Intoxikation im Wundgebiet ein fast vollständiges Fehlen von Fibrin. Mehrfach fanden sich ausgedehnte Nekrosen sämtlicher Bauchwandschichten, die auch Teile der Muskulatur umfassten. Es wurden wiederholt Teildehiszenzen der Wunde bei geschlossener Bauchdecke beobachtet. Das Allgemeinbefinden der Tiere war schwer gestört.

Auch histologisch waren in den ersten postoperativen Tagen kaum Fibrinbeläge nachzuweisen. Erst am 3., 4. postoperativen Tag zeigten sich schmale Fibrinstreifen. Proliferationszellen waren nur sehr spärlich anzutreffen. Eine regelrechte Faserbildung war selbst nach dem 10. postoperativen Tag nur in Ansätzen erkennbar.

Die ermittelten Reisswerte stehen mit den feingeweblichen Befunden in Übereinstimmung. Die stark verminderte Reißfestigkeit in der exsudativen Phase der postoperativen Wundheilung ist auf die massive Störung im Fibrinstoffwechsel zurückzuführen. Die bis über den 10. postoperativen Tag extrem niedrig liegenden Reisswerte lassen jedoch auch auf andere Stoffwechselstörungen schliessen, die nur durch den Ausfall weiterer Teilfunktionen der Leber erklärt werden können. Nach CCl_4 -Vergiftung ergibt sich somit eine qualitative und quantitative Verschlechterung aller Phasen der postoperativen Wundheilung, die auf einen komplexen Zusammenbruch wesentlicher Stoffwechselvorgänge der Leber schliessen lassen.

2) Verschlussikterus nach Choledochusligatur

80 weitere Tiere wurden in 2 Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: Bei 60 Ratten wurde nach der üblichen Laparatomie der ductus choledochus, unter Mitnahme aller parallel des Ganges ziehender Bindegewebsstränge unterbunden. Damit wurden alle Lymphgefäße und die bei der Ratte häufig bestehenden Nebengänge in der Ligatur mit erfasst. Als Kontrollgruppe diente die Gruppe 2 aus der CCl₄-Reihe.



Abb.16 Ligatur des Ductus choledochus

Gruppe 2: 10 Tiere wurden wie Gruppe 1 behandelt und dienten zur Gewinnung histologischer Präparate.

Bei 80 % der Tiere kam es in den ersten postoperativen Tagen zu einem Ikterus. Die Tiere magerten ab und bekamen Durchfälle. Das Fell verlor an Glanz, die unbehaarten Stellen der Haut zeigten eine deutliche gelbliche Verfärbung.

Makroskopische Blutungen im Wundbereich wurden nicht beobachtet. Die Mehrzahl der Tiere machte keinen schwerkranken Eindruck. Etwa 1/5 der Ratten zeigte keine Gelbfärbung und wurde aus den Versuchen herausgenommen. Histologisch fanden sich am 9. Tag nach Choledochusligatur in der Leber starke Vermehrung des Bindegewebes vom Glisson'schen Dreieck aus, Gallengangswucherungen, entzündliche Zellinfiltrate und Dissoziation des Parenchymgefüges im Sinne einer biliären und cholangitischen Cirrhose. 12 Tage nach der Operation zeigten sich in der Leber kleine circumscripte Parenchymnekrosen. Der histologische Befund im Wundkanal war zunächst durch Fibrinmangel gekennzeichnet. In der Proliferationsphase zeigte sich im feingeweblichen Bild ein nur spärlich entwickeltes, ödematöses, mit diffusen Blutungen durchsetztes Granulationsgewebe. Die Faserbildung setzte verspätet ein. Bei der Überprüfung der Wundbelastbarkeit zeigte sich ab 2. postoperativen Tag eine deutliche Verminderung der Reißfestigkeit im Vergleich zu den Kontrolltieren. Die Reißwerte stiegen langsam an und zeigten noch um den 10., 11. postoperativen Tag eine Abweichung von 10 - 20 % gegenüber den Standardwerten.

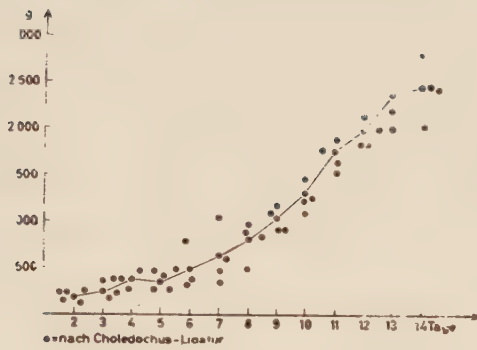


Abb. 17 Reisswerte nach Ligatur des Ductus choledochus.

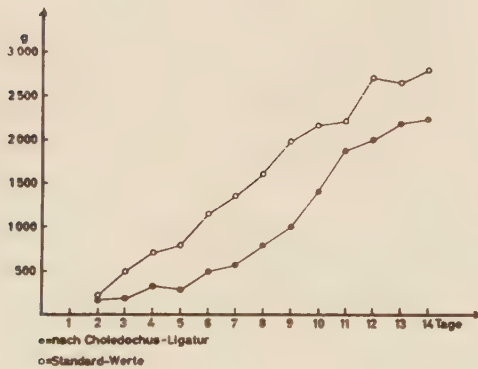


Abb. 18 Vergleich zu den Kontrollen.

Diskussion: Auch bei den Tieren mit verschlussikterus nach vorausgegangener Choledochusligatur fiel in den ersten postoperativen Tagen die schlechte Verklebungstendenz der Wundränder und die unzureichende Fibrinbildung auf. Am 9. postoperativen Tag fanden sich histologisch noch flächenhafte Blutungen und spärliches, zellreiches Granulationsgewebe. Am 12. - 14. postoperativen Tag zeigten sich zwischen den faserbildenden Bindegewebszellen immer noch Reste von Infiltratzellen. Die Faserbildung war zu diesem Zeitpunkt noch nicht sehr weit fortgeschritten. Den ermittelten Reisswerten zufolge trat die Wirkung der Choledochusligatur erst nach Einsetzen des Ikterus auf (ab 2., 3. postoperativen Tag fand sich eine deutliche Verminderung der Reissfestigkeit im Vergleich zu den Kontrolltieren). Dies kann als Fibrinstoffwechselstörung, die zu einer Verschlechterung der Heilvorgänge in der exsudativen Phase führte, aufgefasst werden. Die noch am 10., 11. postoperativen Tag nachweisbare Verschlechterung der Reisswerte von 10 - 20 % im Vergleich zu den Kontrolltieren, weist auf eine durch den Ikterus bedingte Hemmung proliferativer und regenerativer Vorgänge der Wundheilung hin.

C) Röntgen-Strahlen

Über eine Beeinflussung der Wundheilung durch Röntgenstrahlen ist wiederholt berichtet worden (H. Baron, J.J. Nickson et al., L. Rausch, R. Schmid, H. Vieten u.a.). Es ist bekannt, dass es nach Röntgenbestrahlung im Organismus zu einer Lympho- und Leukopenie kommt, durch welche die spätere Granulationsgewebsbildung beeinträchtigt

werden kann (M. Radakovich et al., H. Zollinger, R. Schmid). Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Wundheilung ist dabei vom Zeitpunkt der Bestrahlung und von der Höhe der verabreichten Röntgendosis abhängig. R. Schmid hat in histologischen Untersuchungen den Unterschied zwischen praeoperativ und postoperativ bestrahltem Gewebe beschrieben. Demnach sind im postoperativ bestrahlten Gewebe nur wenig Bindegewebszellen nicht verändert. Riesen- und Monsterformen sind hier zahlreich anzutreffen. Dagegen finden sich bei praeoperativer Röntgenbestrahlung allgemeine Zellverminderungen. Die sich daraus ergebende Verschlechterung der Granulationsgewebsbildung wurde von verschiedenen Autoren mitgeteilt (H.C. Grillo und S. Potsaid, V.V. Bystrova et al.). Nach R.G. Tsanev und G.G. Markov sind die initialen Phasen der Wundheilung nach praeoperativer Röntgenbestrahlung am stärksten betroffen. Bereits nach Dosen, die Proliferation und Regeneration nicht beeinträchtigen, sind leukozytäre Reaktion und Demarkation des geschädigten Gewebes gehemmt. Es besteht eine verstärkte Neigung zur Infektion. Im Wundgebiet kommt es zur Ausbildung von Ödemen und Seromen. In der regenerativen Phase der Wundheilung drängen diese Ödeme und Serome die kollagenen Fasern auseinander (R. Schmid). Daneben wird auch eine qualitative Veränderung der kollagenen Fasern diskutiert. Gewebeisweißveränderungen, langdauernde Verschiebungen im pH-Milieu, und geschädigte Fibroblasten sollen ursächlich dafür in Betracht kommen (R. Glauner, R. Scherer).

Periodisch im Kapillarsystem eines bestrahlten Gewebes auftretende Reaktionen, sind für die Wundheilung nach praeoperativer Bestrahlung von besonderer Bedeutung. G. Miescher hat als Erster in Untersuchungen über das Röntgen-Erythem auf wellenförmig ablaufende, gesetz - mäßige Reaktionen im Bindegewebe- und Kapillarsystem hingewiesen und in Frühreaktion (1. - 4. Tag postrad.), Hauptreaktion (10. - 30. Tag postrad.) und Spätreaktion (Ausbildung von Dauerschäden, etwa ab 60. Tag) eingeteilt. Durch Gefäßfunktionsprüfungen am Kaninchenohr wurde die wellenförmige Periodik der Strahlenreaktion bestätigt (N.W. Lazarew und A. Lazarewa). Am Gipfel der Reaktionen war eine gesteigerte vasodilatatorische Erregbarkeit und eine Verminderung der vasokonstriktorischen Erregbarkeit nachzuweisen. Aus den wellenförmig ablaufenden Strahlenreaktionen erklärt sich die zeitliche Abhängigkeit von praeoperativer Röntgenbestrahlung und Wundheilung. So schaden selbst kleine Röntgendosen 4 Wochen vor Traumatisierung der Wundheilung in jedem Fall (H. Baron und H. Vieten). Auch bei Wundsetzung 3 Wochen und 12 Wochen postrad. ist selbst bei niedrig dosierter Bestrahlung in den Anfangsphasen der Wundheilung mit einer verzögerung der restitution zu rechnen (J. Nickson et al.). Eine sehr starke verzögerung der Heilung ist während der sichtbaren Phase der Strahlenkrankheit auszulösen (R.G. Tsanev). Werden niedrig dosierte Strahlen zum richtigen Zeitpunkt appliziert, so können sie beschleunigend in die Wundheilung eingreifen (R. Pape, E.A. Pohle und G. Ritchie, H. Vieten u.a.).

Aus der Vielgestaltigkeit der zeitlichen Zusammenhänge zwischen praeoperativer Bestrahlung und Traumatisierung war es für uns von besonderem Interesse den Wundheilverlauf nach vorausgegangener Röntgenbestrahlung zu überprüfen. Alle diesbezüglichen Angaben in der Literatur berücksichtigen nicht, dass nach chirurgischer Wundsetzung nur fortlaufende, morphologische und mechanische Untersuchungen Aufschlüsse über Änderungen des Heilverlaufs nach Strahlenbeeinflussung vermitteln.

70 männliche, artgleiche, in Inzucht gezogene Sprague-Dawley-Albinoratten wurden wiederum in 3 Gruppen eingeteilt.

Gruppe 1: 30 Tiere bekamen nach Rasur der Bauchdecke in Äthernarkose mit Kleinfeldtubus unter Verwendung einer Schablone 2000 r auf ein 2 x 6 cm breites Bauchfeld. 3 Wochen nach der Bestrahlung wurden in üblicher Weise im bestrahlten Oberbauchgebiet 4 1/2 cm Längsschnitte durch die gesamte Bauchwand angelegt und durch Einzelsupramidknopfnähte wieder verschlossen.

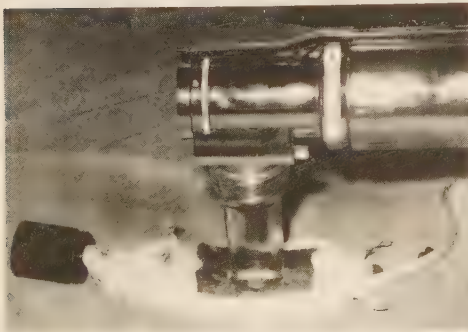


Abb. 19 Bestrahlungstechnik

Gruppe 2: 30 Tiere wurden als Kontrollgruppe laparotomiert.

Gruppe 3: 10 Tiere wurden wie Gruppe 1 behandelt und dienten zur Gewinnung histologischer Präparate.

Technische Daten:

Dosis	2000 r
Dauer	4 ' 34 "
Abstand	15 cm
Feldgrösse	3 Ø
Filter	Stufe 3
MA	25
Kilovolt	43

Durch die Bestrahlungstechnik konnte die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Bauchdecke bis zu einer Tiefe von 8 mm beschränkt werden (hier 50 %iger Dosisabfall). Die Bestrahlung wurde von den Tieren gut vertragen. Schwere Störungen des Allgemeinbefindens wurden nicht beobachtet. Makroskopisch waren im bestrahlten Bereich keine Veränderungen festzustellen. Auch nach Laparatomie war das Befinden der Tiere unauffällig. Im Vergleich zu den Kontrolltieren traten vermehrt Stichkanalleitungen auf.

Histologisch fand sich in den ersten postoperativen Tagen eine mässige Reduzierung des Fibrinsaums und eine dichte Durchsetzung der Bauchwandschichten mit Granulozyten und Lymphozyten. Bindegewebbildende Zellen fanden sich erst zu einem späteren Zeitpunkt und zunächst nur spärlich. Die Fibrozytenkerne waren auffallend häufig stiftförmig bis korkzieherartig verformt. Erst um den 9. postoperativen Tag begann die Faserbildung. Bemerkenswert war dabei

die Unruhe in der Textur der neugebildeten Fasern. Es zeigten sich in der regenerativen Wundheilungsphase noch viele neugebildete Gefäße und Reste hyalin degenerierter Muskelfasern. Die Bindegewebszellen waren vielfach deformiert. Bei der Überprüfung der Reißfestigkeit zeigte sich bereits am 2. postoperativen Tag eine schlechtere Wundbelastbarkeit als bei den Kontrolltieren. In den folgenden Tagen betrug die Verminderung der Reißfestigkeit gegenüber den Kontrolltieren zwischen 20 - 30 %. Die gemessenen Endwerte ergaben am 12. postoperativen Tag immer noch eine erhebliche Abweichung.

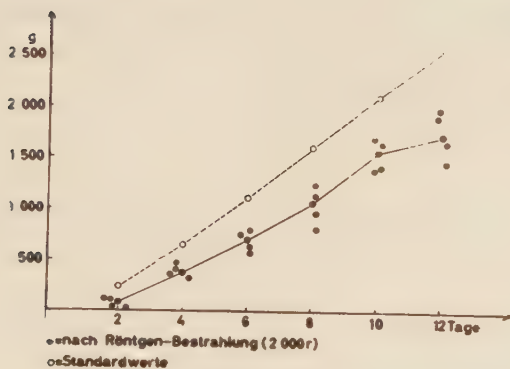


Abb. 20 Reißwerte nach praeoperativer Röntgenbestrahlung
 ● = nach Röntgenbestrahlung (2000 r)
 ○ = Standardwerte

Diskussion: Unsere Untersuchungen zeigen, dass es bei Laparavomie, 3 Wochen nach Röntgenbestrahlung, bereits am 2. - 3. postoperativen Tag zu einer verminderten Wundbelastbarkeit kommt, die zwischen 6. - 8. postoperativen Tag am deutlichsten wird. Auch die gemessenen Endwerte am 12. postoperativen Tag liegen erheblich unter der Reißfestigkeit normal heilender Kontrollwunden. Den histologischen Befunden zufolge wird nach Röntgenbestrahlung besonders die Faserbildung verlangsamt, und qualitativ beeinträchtigt.

Die durchgeführten morphologischen und physikalischen Untersuchungen nach praeoperativer Röntgenbestrahlung weisen insgesamt auf eine Verschlechterung aller postoperativen Wundheilungsphasen mit verzögert einsetzender Granulationsgewebs- und Faserbildung hin.

IV. Z u s a m m e n f a s s u n g

Im Tierversuch wurde eine geeignete Methode ermittelt, mit der sich die Festigkeit einer primär geschlossenen Laparatomiewunde genau bestimmen lässt. Im Anschluss daran durchgeführte morphologische Untersuchungen und Reissfestigkeitsbestimmungen an der Ratte zeigten:

- 1) Die lokale Verabreichung von Heparin führt zu einer Verlängerung der exsudativen Phase der postoperativen Wundheilung. Eine Beeinträchtigung der proliferativen Phase ist nicht auszuschliessen.
Nach parenteraler Verabreichung von Streptokinase kommt es zu einer Verlängerung der exsudativen und einer Verzögerung der proliferativen Phase, ferner zu verspätetem Einsetzen der fibrillären Faserbildung. Die endgültige Qualität der Wundheilung wird nicht beeinflusst.
- 2) Nach CCl_4 -Vergiftung ergibt sich eine quantitative und qualitative Verschlechterung aller Phasen der postoperativen Wundheilung.
Bei Verschlussikterus nach Choledochusligatur werden ebenfalls alle Phasen der postoperativen Wundheilung negativ beeinflusst.
- 3) Nach Röntgenbestrahlung, 3 Wochen vor der Wundsetzung, kommt es zu einer Verschlechterung aller Wundheilungsphasen mit verzögert einsetzender Granulationsgewebs- und Faserbildung.

V. L I T E R A T U R

- Alrich E.M., I.P. Carter, E.P. Lehmann: The effect of ACTH and Cortison on woundhealing. An experimental study.
Ann.Surg. 133,783,1951
- Astrup T.: Blood coagulation, fibrinolysis and woundhealing.
Medizinische 42,1972,1959
- Axhausen W.: Zur postoperativen Wundruptur.
Zbl.Chir. 81,1297,1956
- Ball H., G. Vossius: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wundheilung unter dem Einfluss von Phenothiazinderivaten.
Lang. Arch. 281,513,1956
- Bangham A.D.: The effect of cortisone on woundhealing.
Brit. J.Exp. Path. 32,77,1951
- Baron H.: Zum Problem des spezifischen Effektes in der Wundbehandlung.
Ärztl.Forsch. 4,596,1950
- Baron H., H. Vieten: Über die Beeinflussung von Heilungsvorgängen durch Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 106,354,1958
- Benda L., A. Locker, E. Rissel: Zitiert nach N. Zöllner
Ztschr.f.d.ges.exp.Med. 128,140,1956
- Bendix R.M., H. Necheless: Woundhealing and heparin, using heparin deposits.
Surg. 26,799,1949
- Benzer H., G. Blümel, F. Piza: Zusammenhänge zwischen fibrinolytischer Aktivität des Blutes und aseptischen Wundheilungsstörungen im Tierexperiment.
Lang. Arch. 302,463,1963

- Blair G.H., H.A.S. van den Frenk, J.R. Walter, D. Slome:
Experimental study of effects of radiation
on woundhealing.
In "WOUND HEALING" D. Slome Pergamon Press,
Ltd., Oxford, London, Paris 1961
- Block W.: Aktuelle Fragen bei der Störung der Wund-
heilung.
Lang. Arch. 289,24,1958
- Bobford G.: Tensile strength of sutured wounds.
Surg. Gyn.Obst. 72,690.1941
- Bystrova V.V., S.S. Sokolov: Die morphologische Charakte-
ristik der Wundheilung bei der Strahlen-
krankheit.
Ref. Zbl.f.d.ges. Röntgenologie 5,71,1958
- Christensen R.L., M. Mc Carthy: The streptokinase plasminogen
system. Streptococcal infections.
Columbia Univ. Press New York 39,1954
- Copley A.L.: Thrombosis and embolism.
Karger Basel 452,1952
- Dunphy I.E.: On the nature and care of wounds.
Ann.roy.Coll.Surg. Engl. 26,69,1960
- Ehlers P.: Die Wundheilung an der Leber nach elektrisch
gesetzter Verletzung.
Lang. Arch. 291,399,1959
- Ehlers P.N.: ACTH, Trijodothyronine und Cortison.
Ihr Einfluss auf die Wundheilung an Magen
und Leber.
Lang. Arch. 293,120,1959
- Fenton H., G. West: Zitiert nach M.B. Williamson
The healing of wounds.
Mc Graw-Hill Book Comp.Inc. New York,
Toronto, London 1957

- Findlay C.W., E.L. Howes: The effect of edema on the tensile strength of the incised wounds.
Surg.Gyn.Obst. 90,66,1950
- Fischer A.: Zitiert nach Klingenberg H.G.
Arzneimittelforschung 2,120,1952
- French J.E., E.P. Benditt: Observations on the wedigation of alkaline phosphatase in healing wounds.
Arch.Path. 57,352,1954
- Gerhart A., H.Scior: Über die Häufigkeit der Ruptur von Laparatomiewunden.
Zbl.f.Chir. 83,730,1958
- Glauner R.: Die Entzündungsbestrahlung.
Thiemeverlag, Stuttgart 1951
- Göbel F.M., W. Wachsmuth: Dystrophie und Wundheilung.
Lang. Arch. und Dtsch. Zschr.f.Chir. 281,147,1955
- Gries G., J. Lindner: Der Abbau des Kollagens.
Klin.Woschr. 38,406,1960
- Grillo H.C.: Origin of fibroblasts in woundhealing.
An autoradiographic study of inhibition of cellular proliferation by local x-irradiation.
Surg. 157,453,1963
- Grillo H.C., M.S. Potsaid: Studies on woundhealing.
IV)Retardation of contraction by local x-irradiation, and observations relating to the origin of fibroblasts in repair.
Ann. Surg. 154,741,1961
- Gross R.: Einige klinische Aspekte von Fibrinolyse und Thrombolyse.
Behringwerke, Mitteilungen 41,68,1962
- Gross R., W. Hartl, B.Rehn, K.H. Müller: Fibrinolyse und Thrombolyse.
Panorama 11,4,1962

- Halse Th.: Fibrinolyse.
Cantor-Verlag, Freiburg i.Br. 1948
- Hegemann G.: Experimentelle Studie über die Bedeutung und die Ursachen der Wundkontraktion bei der Wundheilung.
Brun's Beitr. 180,229,1950
- Hegemann G., R. Leutsch: Röntgenspektrographische Untersuchungen über Kollagenstrukturen bei der Wundheilung.
Klin.Woschr. 29,665,1951
- Hegemann G.: Untersuchungen über die Bedeutung einiger Allgemeineinflüsse auf den Wundheilungsprozess.
Klin.Woschr. 158,1950
- Heilbrunn E., P. Wilson: Zitiert nach H.G. Klingenberg
Arzneimittelforschung 2,120,1952
- Heimbürger N.: Neuere Erkenntnisse über den Mechanismus der Fibrinolyse unter besonderer Berücksichtigung der Fibrin-Agarelektrophorese.
Behringwerke Mitteilungen 41,84,1962
- Hernandez-Richter: Klinische- und experimentelle Untersuchungen über die postoperative Wundruptur.
Habilschrift, Univ. Köln/Mehrheim 1964
- Himsworth H.P.: The liver and its disease.
Cambridge Harvard Univ. Press 1947
- Hofstätter R.: Das Aufplatzen frischer Laparatomiwunden.
Wien 1952. W. Maudrich.
- Hohmann H.G., J. Hernandez-Richter: Über die Entstehung des Platzbauches.
Münchn.Med.Woschr. 103,30,1961
- Howes E.L., S.C. Harvey: Factors determining the loss of strength of catgut, when embedded in tissue.
J.Amer.Med.Ass. 90,530,1928

- Howes E. J., J. W. Sooy, S.C. Harvey: The healing of wounds as determined by their tensile strength.
J. Amer. Med. Press 92, 42, 1929
- Fudemann S.: Thrombineinwirkung und Fibrinolyse in gereinigten Gerinnungssystemen.
Kolloid Z. 92, 189, 1940
- Jablonowitz G.: Studies on the fibrinolysin produced by the hemolytic streptococcus.
J. of Immun. 36, 261, 1939
- Jakoby E.: Zitiert nach Th. Walse
Fibrinolyse.
Cantor-Verlag, Freiburg i.Br. 1948
- Jürgens J.: Über die klinische Bedeutung fibrinolytischer Vorgänge.
Dtsch. med. Wochschr. 84, 2285, 1959
- Karlson P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1961
- Klingenberg H.G.: Der Einfluss des Heparins auf die Wundheilung.
Arzneimittelforschung 2, 120, 1952
- Kline A.: Zitiert nach N. Heimbürger.
Behringwerke Mitteilungen 41, 84, 1962
- Kline A., M. Donaldson, J.F. Fletcher: Zitiert nach N. Heimbürger.
Behringwerke Mitteilungen 41, 84, 1962
- Koback M.W., P. Benditt, R.W. Wissler, C.H. Steffee: The relation of protein deficiency to experimental woundhealing.
Surg. Gyn. Obst. 85, 751, 1947
- Kontinnen Y.: The effect of heparin on the activity of streptokinase activated human plasma.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 14, 15, 1962
- Kothe W.: Die Ätiologie der Nahtdehiszenz nach Laparatomie.
Lang. Arch. und Dtsch. Z. Chir. 289, 687, 1947

- Kühböck J.: Gerinnungsstörungen bei Lebererkrankungen.
Wien.Z.inn.Med. 40,149,1959
- Kuhlgatz G.: Ursachen des Platzbauches nach Laparatomie.
(Experimentelle Untersuchungen.)
Lang. Arch. 198,277,1953
- Lawrence J.H., J.J. Nickson, L.M. Warshaw, Roentgen rays
and woundhealing.
Surg. 33,376,1953
- Lazarew N.W.: Über die Veränderung des funktionellen
Zustandes der Blutgefäße nach Röntgenbe-
strahlung.
Strahlentherapie 25,225,1927
- Lazarew N.W., A. Lazarewa: Über die Veränderung des funk-
tionellen Zustandes der Blutgefäße nach
Röntgenbestrahlung.
IV. Mitteilg.: Untersuchungen an Menschenhaut.
Strahlentherapie 26,347,1927
- Lewis J.H., I.H. Ferguson: Activation of Profibrolysin by
Trypsin.
Amer.J.Physiol. 170,636,1952
- Lindner J.: Untersuchungen am Bindegewebe.
Habil. Schrift, Hamburg 1957
- Madelung O.: Über den postoperativen Vorfall von Eingeweiden.
Verh. dtsch. Ges. Chir. 34,401,1952
- Major H.: Wundheilung und Gewebseiweißverarmung.
Lang. Arch. 273,869,1953
- Marchand F.: Der Prozess der Wundheilung mit Einschluss
der Transplantation.
F. Enke Stuttgart 1901
Die örtlichen reaktiven Vorgänge (Lehre von der
Entzündung) in:
Handbuch der allgemeinen Pathologie von
Krehl-Marchand.

- Marx R.: Bemerkungen zur klinischen Anwendung gereinigter Streptase.
Behringwerke Mitteilungen 41,163,1962
- Massel M., A. Mote, F.T. Jones: The quantitative relation of fibrinolysin and antifibrinolysin.
J.of.Immun. 36,45,1939
- Matis P., W. Mayer, A.M. Schaefer: Anticoagulants and wound-healing; a clinical contribution.
Zbl.f.Chir. 85,219,1960
- Matzander U.: Parenchymatöser Leberschaden als Ursache von Wunddehiscenzen nach Laparatomie.
Lang. Arch. u. Dtsch.Z.f. Chir. 302,743,1962
- Mayer A.: Bemerkungen zum Platzbauch.
Schweiz.med.Woschr. 79,361,1949
- Merker H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese im menschlichen Granulationsgewebe.
Lang. Arch. 297,411,1961
- Miescher G.: Das Röntgenerythem.
Strahlentherapie 16,333,1924
- Müllertz S., M. Lassen: A plasminogen activator in spontaneously active human blood.
Proc.Soc.exp.Biol. 82,291,1953
- Neubert D., E. Maibauer: Vergleichende Untersuchungen der oxydativen Leistung von Mitochondrien und Mikrosomen bei experimenteller Leberschädigung.
Naunyn-Schmiedeberg Arch. 235,291,1959
- Nickson J.J., W. Lawrence, I. Rachwalsky: Röntgenrays and woundhealing. II) Fractionated irradiation. An experimental study.
Surg. 34,859,1953
Ref. Z.f.d.ges.exp.Med. 136,13,1959
- de Nicola P.: Leber und Blutgerinnung.
Acta hepato-splen. 7,86,1960

- Owren P.A.: Symposium on anticoagulant therapy.
Ed. by. G.W. Pickering, Harvey and Blythe.
London 1961
- Paget P.: Zitiert nach Sandblom P.
Lang. Arch. 287,469,1957
- Pape R.: Röntgenstrahlen und Vegetativum unter
besonderer Berücksichtigung kleinster
Dosen.
Acta neurovegetat. 3,474,1951
- Parhofer R., S. Karnbaum: Klinische Untersuchungen zur
Wunddehiszenz.
Brun's Beiträge klin. Chir. 206,39,1963
- Pohle E.A., G. Ritchie: Studies of the effect of Roentgenrays
on the healing of wounds.
Radiology 20,102,1933
- Popper R., K. Schaffner: Zitiert nach Th. Halse. Fibrinolyse.
Cantor-Verlag, Freiburg i.Br. 1948
- Prudden J.F., G. Nishihara, L. Parker: The acceleration of
woundhealing with cartilage.
Surg.Gyn.Obst. 105,283,1957
- Radakovich M., A.M. Dutton, J.A. Schilling: Die Wirkung von
Ganzkörperbestrahlung auf die Wundheilung.
Ann. Surg. 139,186,1954
- Rausch L.: Strahlenbiologische Untersuchungen zu Sieb-
und Rasterbestrahlung.
Mittlg. Strahlentherapie 115,283,1961
Mittlg. Strahlentherapie 116,593,1964
- Reakllio I.: Enzyms histochemically demonstrable in the
earliest phase of woundhealing.
Nature 188,234,1960
- Rosemann R.: Über Fibrinolyse.
Biochemische Zschr. 112,129,1920-1938

- Rudas B.: Zum Wirkungsmechanismus der Hemmung des reparativen Granulationsgewebes durch Antiphlogistika und Luftabschluss. Arzneimittelforschung 12,186,1962
- Russel P.S., R.E. Billingham: Ann. Surg. 144,961,1956
- Sandblom P.: Wundheilungsprobleme mit Reissfestigkeitsmethoden untersucht. Lang. Arch. und Dtsch. Z. Chir. 287,469,1957
- Schallock G., J. Lindner: Beiträge zur Frage der Entmischungszustände in der Grundsubstanz des Bindegewebes. Medizinische 1,12,1957
- Scharowa J.A.: Veränderungen des Koagulations-Antikoagulations- und fibrinolytischen Systems des Blutes bei chronischer Hepatitis und Lebercirrhose. Sowjetskaja Medicina (UDSSR) 6,47,1962
- Scherer R.: Biologische Grundlagen und neuere Ergebnisse der Entzündungsbestrahlung und funktionellen Strahlentherapie. Strahlentherapie 97,349,1955
- Schink W.: Die verzögerte primäre Wundnaht. Lang. Arch. f.klin.Chir. 289,684,1958
- Schlag G.: Die Prophylaxe und Behandlung der thromboembolischen Erkrankungen vom Standpunkt der Chirurgie. Z.f.Chir. 88,801,1963
- Schmid R.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgen Vor- und Nachbestrahlung auf die Wundheilung. Strahlentherapie 109,609,1959
- Selye H.: Das allgemeine Adaptationsyndrom als Grundlage für eine einheitliche Theorie der Medizin. Dtsch. med. Wochschr. 965,1951

- Seulberger P., H. Peters: Zur Nahtdehiszenz von Laparatomie-
wunden.
Chirurg 23,296,1952
- Sokolov S.: Das Aufplatzen der Bauchwunde nach Lapa-
ratomie mit Eversion bzw. Freiliegen
der Eingeweide. (Auf Grund eines Materials
von 723 Fällen.)
Erg. Chir. u. Orth. 25,306,1932
- Stowell R.E., C.S. Lee: Zitiert nach N. Zöllner et al.
Z.f.d.ges.exp. Med. 128,140,1956
- Trautmann J.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die
Wirkung subletaler und kleiner Röntgendosen.
Strahlentherapie 102,543,1957
- Tschwinsky A.A., W.M. Rassochin: Fibrinolytische Blutungen.
Sowjetskaja Medizina (UdSSR) 7,54,1962
- Tsanev R.G., G.G. Markov, A.S. Khristova: Disturbance in the
woundprocess after total x-irradiation.
Med. Radiol. (Moskau) ref.Z.f.d.ges. Röntgenol.
4,48,1961
- Vieten H.: Der strahlenbiologische Reaktionsablauf im
vegetativen Nervensystem.
Strahlentherapie 79,13,1949
- Williamson M.B.: The healing of wounds.
Mc Graw-Hill Book Comp. Inc. New York,
Toronto, London 1957
- Zöllner N., E. Raisich: Beobachtungen über den zeitlichen
Ablauf der Leberschädigung durch Tetrachlor-
kohlenstoff bei der Ratte.
Z.f.d.ges.exp. Med. 128,140,1956

Lebenslauf

Am 18.11.1938 wurde ich, Horst Schröder, als erster von zwei Kindern des Lehrers Friedrich Schröder und seiner Ehefrau Johanna, geb. Panni, in Zwoischen/Kreis Bergreichenstein/Sudetengau geboren. Nach Besuch der Volksschule (Unterreichenstein/Sudetengau, Hohenau/Bayer. Wald) trat ich 1948 in die Oberrealschule Deggendorf ein. Nach dem Abitur (1957 in Straubing) studierte ich von 1957 - 1959 Zeitungswissenschaft und Germanistik an der Universität München. 1959 begann ich das Studium der Medizin. Im August 1964 legte ich an der Universität München das Staatsexamen ab.

